

УДК 615.015.33:615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

О.В. Криворучко, В.А. Рибак, В.М. Ковальов

*Національний фармацевтичний університет*

## ВИЗНАЧЕННЯ ЕФЕКТИВНОЇ ДОЗИ ТА ДОСЛІДЖЕННЯ ГІПОГЛІКЕМІЧНОЇ АКТИВНОСТІ ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ КИЗИЛУ

*Визначено ефективну дозу 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу на моделі гострої гілікемії – 50 мг/кг та виражену гіпоглікемічну активність, що проявляється через 2, 4 та 6 годин і вища у 1,3; 1,5 та 1,6 рази, ніж активність препарату порівняння – метформіну.*

*Ключові слова:* кизил (*Cornus mas*), ефективна доза, гіпоглікемічна активність

### ВСТУП

Ріст захворюваності на цукровий діабет наприкінці ХХ та на початку ХХІ століття дозволив говорити про глобальне розповсюдження інсуліннезалежного цукрового діабету, яке в розвинених європейських країнах складає 4-6 % у загальній популяції, а серед осіб із факторами ризику та у людей похилого віку – 30 %. В сучасному уявленні цукровий діабет – це група метаболічних захворювань, які характеризуються хронічною гіперглікемією, яка обумовлена дефектом секреції інсуліну або його дії, чи їхнім поєднанням, що супроводжується порушенням усіх видів обміну речовин, ураженнями кровоносних судин, нервів, різних органів, особливо серця, нирок і очей. Для лікування початкових проявів інсуліннезалежного цукрового діабету та у поєднанні з іншими препаратами при більш важкому перебігу захворювання на інсуліннезалежний та інсулінзалежний цукровий діабет призначають лікарські засоби із рослинної сировини. Із літературних джерел відомо, що настій листя кизилу або дерену справжнього (*Cornus mas*) з родини деренові (*Cornaceae*) має протидіабетичну, в'язучу, сечогінну, жовчогінну, жарознижуючу, антиоксидантну і тонізуючу дії, які обумовлені високим вмістом у сировині фенольних сполук, ізопреноїдів, органічних кислот, вітамінів [2, 4, 8, 11, 12].

Нами раніше в листі кизилу було визначено вміст гідроксикоричних кислот, флавоноїдів, дубильних речовин, жирних та амінокислот, макро- і мікроелементів, ефірних олій, встановлена антимікробна активність екстрактів із листя та кори гілок кизилу [1, 5-7, 9].

Метою дослідження стало вивчення гіпоглікемічної активності 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу на моделі перорального глюкозотолерантного тесту на кролях.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для отримання екстракту використовували листя кизилу, які заготовляли у червні 2011 року в ботанічному саду Харківського національного університету імені В.Н. Каразіна. Висушену сировину екстрагували 70 % етанолом, який потім випарювали, до водного залишку додавали 96 % етанол (у співвідношенні екстракт:етанол – 1:3) та упарювали досуха попередньо очищений від осаду полісахаридів екстракт.

Визначення можливої гіпоглікемічної дії екстракту листя кизилу в порівнянні з метформіном при їх одноразовому введенні проводили на моделі гострої гіперглікемії, яка викликана внутрішньошлунковим введенням за допомогою зонду 40 % розчину глюкози у дозі 3 г/кг, у кролів породи Шиншила масою 4,0-4,3 кг, що голодували протягом 18 годин [10]. Тварини були розподілені на 7 груп (по 3 в кожній). За одну годину до «цукрового навантаження» тваринам 1 і 2 групи (інтактна та контрольна групи) внутрішньошлунково вводили еквівалентну кількість питної води, 3 групи – препарат порівняння метформін у терапевтичній дозі 30 мг/кг, 4 групи – 70 % спиртовий очищений екстракт листя кизилу в дозі 30 мг/кг, 5 групи – екстракт в дозі 50 мг/кг, 6 групи – екстракт в дозі 75 мг/кг, 7 групи – екстракт в дозі 100 мг/кг. У кролів всіх груп з вушної вени забирали кров для визначення рівня глюкози – вихідного та через 2, 4, 6 та 8 годин після «цукрового навантаження». Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом

за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика».

Отримані результати підлягали статистичній обробці з використанням коефіцієнта Стьюдента (t) [3].

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Показники рівня глюкози в крові інтактних тварин через 2, 4, 6 та 8 годин майже не мали відхилень від вихідних показників. Так, рівень глюкози в крові кролів через 2, 4 та 6 годин після її введення достовірно перевищував вихідний у групі контролю – у 3,0; 2,9 та 2,1 разу відповідно, в групі тварин, що отримували препарат порівняння метформін – у 3,2; 2,7 та 1,8 разу відповідно; а в групі тварин, що отримували 70 % спиртовий очищений екстракт листя кизилу в дозі 30 мг/кг – у 2,8; 2,3 та 1,5 разу відповідно; екстракт у дозі 50 мг/кг – у 2,6; 1,9 та 1,2 разу відповідно; екстракт у дозі 75 мг/кг – у 2,3; 1,8 та 1,1 разу відповідно; екстракт у дозі 100 мг/кг – у 2,7; 2,0 та 1,3 разу відповідно (табл.).

Під впливом одноразового введення препарату порівняння метформіну в дозі 30 мг/кг у порівнянні з контрольною групою тварин спостерігалася тенденція до зниження рівня глюкози, що проявлялося гіпоглікемічною дією через 2, 4 та 6 годин на рівні 30,6; 39,4 та 44,1 % відповідно.

Найбільш виражена гіпоглікемічна дія виявлена у 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу в дозі 50 мг/кг у порівнянні з групою тварин в контролі через 2, 4 та 6 годин на рівні – 47,1; 59,1 та 65,6 % відповідно.

В той самий час, одноразове введення 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу в дозі 30 мг/кг проявило гіпоглікемічну дію на рівні 33,6; 42,5 та 48,7 % відповідно, що наближалось до дії метформіну.

70 % спиртовий очищений екстракт листя кизилу в дозах 75 і 100 мг/кг проявив гіпоглікемічну дію через 2, 4 та 6 годин на рівні 47,8; 58,3; 63,4 і 48,5; 59,1; 62,4 % у порівнянні з показниками контрольної групи тварин відповідно, але їх гіпоглікемічна дія виявилася на рівні з ефективністю 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу в дозі 50 мг/кг.

Через 8 годин експериментального дослідження після одноразового введення метформіну та 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу в дозах 30, 50, 75 та 100 мг/кг спостерігалось подальше зниження рівня глюкози в крові кролів, що наближалось до рівня вихідних показників, крім тварин групи контролю.

Таким чином, 70 % спиртовий очищений екстракт листя кизилу в дозі 50 мг/кг виявив більш виражену гіпоглікемічну дію, ніж препарат порівняння метформін. Гіпоглікемічна активність 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу в дозі 50 мг/кг через 2, 4 та 6 годин вище у 1,3; 1,5 та 1,6 разу, ніж дія метформіну. Крім того, нами встановлена ефективна доза 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу – 50 мг/кг, що проявляє більш виражену гіпоглікемічну активність, ніж екстракт в дозах 30, 75 та 100 мг/кг у порівнянні з метформіном.

### ВИСНОВКИ

1. Моделювання гострої гіперглікемії у тварин виявилось успішним. Внутрішньошлункове введення глюкози в дозі 3 г/кг призвело до достовірного підвищення рівня глюкози через 2, 4 та 6 годин в усіх групах тварин, у порівнянні з вихідними даними, окрім інтактної групи тварин.
2. При одноразовому введенні 70 % спиртовий очищений екстракт листя кизилу в дозі

Таблиця

### ГІПОГЛІКЕМІЧНА АКТИВНІСТЬ 70 % СПИРТОВОГО ОЧИЩЕНОГО ЕКСТРАКТУ ЛИСТЯ КИЗИЛУ (СОЕЛК) НА МОДЕЛІ ПЕРОРАЛЬНОГО ГЛЮКОЗОТОЛЕРАНТНОГО ТЕСТУ НА КРОЛЯХ (M±M, N=5)

Групи тварин	Динаміка вмісту глюкози (С, ммоль/л)				
	Вихідні дані	Через 2 години	Через 4 години	Через 6 годин	Через 8 годин
Інтактні тварини	0,40±0,003	0,38±0,010	0,38±0,003	0,37±0,003	0,38±0,007
Контрольна патологія	0,44±0,009*	1,34±0,006*	1,27±0,009*	0,93±0,003*	0,60±0,006*
Метформін (30 мг/кг)	0,29±0,007**	0,93±0,009**	0,77±0,009**	0,52±0,012**	0,35±0,010**
70 % СОЕЛК (30 мг/кг)	0,32±0,012**	0,89±0,003**	0,73±0,007**	0,48±0,012**	0,34±0,010**
70 % СОЕЛК (50 мг/кг)	0,27±0,009**	0,71±0,006**	0,52±0,006**	0,32±0,010**	0,28±0,005**
70 % СОЕЛК (75 мг/кг)	0,30±0,015**	0,70±0,003**	0,53±0,009**	0,34±0,015**	0,30±0,010**
70 % СОЕЛК (100 мг/кг)	0,26±0,007**	0,69±0,003**	0,52±0,006**	0,35±0,010**	0,29±0,005**

Примітки: \* – p<0,001 – достовірно по відношенню до інтактних тварин; \*\* – p<0,001 – достовірно по відношенню до контрольної патології.

- 50 мг/кг проявив більш виражену гіпоглікемічну активність, ніж в дозах 30, 75 та 100 мг/кг у порівнянні з метформіном.
3. Встановлено ефективну дозу 70 % спиртового очищеного екстракту листя кизилу на моделі гострої глікемії – 50 мг/кг та виражену гіпоглікемічну активність, що проявляється через 2, 4 та 6 годин і вища у 1,3; 1,5 та 1,6 разу, ніж активність препарату порівняння – метформіну.
  4. Листя кизилу є перспективною сировиною для подальшого фітохімічного та фармакологічного дослідження.

#### ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Антимікробна активність екстрактів з листя та кори гілок кизилу / О.В. Криворучко, Н.М. Шульга, В.А. Самойлова, В.М. Ковальов // *Annals of Mechnikov Institute*. – 2011. – № 2. – С. 48-50.
2. Барнаулов О.Д. Детоксикационная фитотерапия, или Противоядные свойства лекарственных растений / О.Д. Барнаулов – СПб. : Политехника, 2007. – 409 с.
3. Державна Фармакопея України / Державне підприємство «Науково-експертний фармакопейний центр». – 1-е вид. – Харків: РІРЕГ, 2001. – Доповнення 1. – 2004. – 520 с.
4. Ефимов А. Диагностика, лечение и профилактика сахарного диабета и диабетических ангионевропатий / А. Ефимов, Н. Зуева, Н. Скробонская // *Ліки України*. – 2004. – № 7-8. – С. 41-45.
5. Криворучко Е.В. Анализ эфирных масел листьев *Cornus mas* и *Cornus officinalis* / Е.В. Криворучко, В.Н. Ковалев, В.А. Криворучко // *Мат. междунар. научно-практич. конф. «Фармация Казахстана: интеграция науки, образования и производства»*. – Шимкент, Казахстан, 2009. – Т.1. – С. 241-245.
6. Криворучко О.В. Анализ липофильного экстракта листа кизилу / О.В. Криворучко, В.М. Ковальов, В.А. Криворучко // *Журнал орг. та фарм. хімії*. – 2009. – Т. 7, вип. 1(25). – С. 74-76.
7. Криворучко О.В. Визначення вмісту гідроксикоричних кислот, флавоноїдів і дубильних речовин у листі *Cornus mas* і *Cornus officinalis* / О.В. Криворучко, В.А. Рибак // *Український медичний альманах*. – 2012. – Т. 15, № 5 (додаток). – С. 149-150.
8. Криворучко О.В. Дерен справжній // *Фармацевтична енциклопедія* / Гол. ред. ради та автор передмови В.П. Черних. – 2-ге вид., переробл. і доповн. – К. : «МОРИОН», 2010. – 1632 с. – С. 417.
9. Криворучко О.В. Мінеральний та амінокислотний склад дерену справжнього / О.В. Криворучко, В.А. Самойлова, В.М. Ковальов // *Збірник наукових праць співробітників НМАПО ім. П.Л.Шупика*. – К., 2010. – Вип. 19. – 952 с. – кн. 3. – С 637-643.
10. Стефанов О.В. Доклінічні дослідження лікарських засобів. Методичні рекомендації / за ред. чл.-кор. АМН України О.В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
11. Сучасні аспекти пероральної фармакотерапії цукрового діабету 2 типу. Досягнення НФаУ. Монографія / В.П. Черних, Л.М. Малюштан, Н.І. Горбенко [та інш.]: БУРУН і К, 2010. – 208 с.
12. Pawlowska A.M. Quali-quantitative analysis of flavonoids of *Cornus mas* L. (Cornaceae) fruits / A.M. Pawlowska, F. Camangi, A. Braca // *Food Chemistry*. – 2009. – Vol. 119. – P. 1257-1261.

**УДК 615.015.33:615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6**

**Е.В. Криворучко, В.А. Рыбак, В.Н. Ковалёв**

**ОПРЕДЕЛЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОЙ ДОЗЫ И ИССЛЕДОВАНИЕ**

**ГИПОГЛИКЕМИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ ЭКСТРАКТА ЛИСТЬЕВ КИЗИЛА**

Определены эффективная доза 70 % спиртового очищенного экстракта листьев кизила на модели острой гликемии – 50 мг/кг и выраженная гипогликемическая активность, которая проявляется через 2, 4 и 6 часов и больше в 1,3; 1,5 и 1,6 раз, чем активность препарата сравнения – метформина.

**Ключевые слова:** кизил (*Cornus mas*), эффективная доза, гипогликемическая активность

**UDC: 615.015.33:615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6**

**Ye.V. Krivoruchko, V.A. Rybak, V.N. Kovalyov**

**DETERMINATION OF THE EFFECTIVE DOSE AND RESEARCH OF THE HYPOGLYCEMIC  
ACTIVITY OF EXTRACTS OF THE LEAVES OF CORNELIAN CHERRY DOGWOOD**

There were determined the effective dose of 70 % alcohol purified extract of the leaves of Cornelian cherry dogwood on the model of acute glycemia – 50 mg/kg and severe hypoglycemic activity, which shows in 2, 4 and 6 hours or more in 1.3, 1.5 and 1.6 times more than activity of the reference drug - metformin.

**Key words:** Cornelian cherry dogwood (*Cornus mas*), effective dose, hypoglycemic activity

*Адреса для листування:*  
61002, м. Харків, вул. Пушкінська, 53.  
Кафедра фармакогнозії НФаУ  
Тел.: (0572)-67-92-08  
E-mail: gnosy@ukrfa.kharkov.ua

Надійшла до редакції:  
14.01.2013